

(7) 慢性毒性及び発がん性

①ラットにおける慢性毒性／発がん性併合試験

(資料 No.14)

試験機関 : Covance (GLP 対応)

報告書作成年 : 1999 年

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD[®](SD)BR ラット、開始時 6-7 週齢、開始時体重範囲 雄 202-259g 雌 145-211g
1 群雌雄各 60 匹 (投与後 52 週に各群雌雄各 10 匹を途中解剖)

試験期間 : 104 週間 (1996 年 6 月 7 日-1998 年 6 月 11 日)

試験方法 : 検体を 0、20、80、200(雄)および 160(雌)ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果

症状および死亡率; 症状はケージサイドから毎日、また触診により毎週観察した。死亡は毎日 2 回観察した。

試験終了時の生存率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	80	200/160
生存率 (%)	雄	50	40	70 ↑	78 ↑
	雌	38	36	44	28

検定: NCI パッケージ ↓ ↑: $p < 0.05$

80 および 200ppm 群雄では、統計学的に有意な生存率の上昇が認められたが、検体投与による影響とは考えられず、他の群にも検体投与による影響は認められなかった。

また、主たる症状として、自発運動低下、被毛粗剛、脱毛、皮膚びらんおよび身体各部の腫脹が認められたが、検体投与に関連した症状は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

体重 ; 投与開始時、投与 14 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回、全生存動物について測定した。

主要な時期における体重および累積体重増加量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		20	80	200	20	80	160
体 重	1 週	100	99	99	99	99	98
	2 週	100	100	97 ↓	99	97	96 ↓
	3 週	99	98	95 ↓	100	95 ↓	95 ↓
	4 週	100	98	95 ↓	100	95 ↓	95 ↓
	5 週	101	98	96 ↓	100	95 ↓	93 ↓
	9 週	100	99	95 ↓	101	95 ↓	93 ↓
	13 週	101	99	95 ↓	101	94 ↓	91 ↓
	18 週	100	98	95 ↓	101	95 ↓	92 ↓
	22 週	99	99	95 ↓	102	96	92 ↓
	26 週	100	100	95 ↓	103	96	92 ↓
	30 週	100	100	95 ↓	104	97	93 ↓
	34 週	99	99	95 ↓	102	96	92 ↓
	38 週	100	100	95 ↓	104	97	92 ↓
	42 週	100	100	95 ↓	104	97	92 ↓
	46 週	101	100	96	104	97	93 ↓
	50 週	99	101	96 ↓	104	99	94 ↓
	54 週	102	101	99	105	101	96
	62 週	98	98	98	107 ↑	102	96
	66 週	98	98	100	108 ↑	104	98
	78 週	98	100	100	104	104	100
	105 週	101	101	105	102	101	94
累 積 体 重 増 加 量	1-13 週	100	101	93 ↓	104	90 ↓	83 ↓
	1-25 週	100	101	94 ↓	107	93	86 ↓
	1-37 週	100	100	92 ↓	108	95	87 ↓
	1-49 週	100	102	95	108	98	91 ↓
	1-65 週	98	97	101	114 ↑	107	98
	1-77 週	98	101	101	108	108	102
	1-104 週	103	103	109	104	102	91

Dunnett の多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$

体重は、80ppm 群雌で投与 3 週から 18 週までの期間、また 200ppm 群雄および 160ppm 群雌で投与 2 週から 50 週までの期間（雄の 46 週は除く）、対照群と比較して有意な低値で推移した。以後は 160ppm 群雌を除き、対照群と同等の値まで回復した。また累積体重増加量も、80ppm 群雌で 1-13 週、200ppm 群雄では 1-37 週、また 160ppm 群雌では 1-49 週の期間、対照群と比較して有意に減少し、これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

20ppm 群雌における統計学的に有意な増加は、一時的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量および飼料効率；投与 13 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回測定した。同期間の飼料効率も算出した。

各期間における飼料摂取量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	80	200	20	80	160
1 週	99	100	96 ↓	101	98	97
2 週	102	100	96 ↓	101	96	95 ↓
3 週	102	101	99	103	98	93 ↓
4 週	101	97	96 ↓	101	99	93 ↓
5 週	103	101	96 ↓	102	101	95 ↓
6 週	102	103	97	104	100	96
7 週	104 ↑	103	98	104	94 ↓	95 ↓
8 週	102	99	100	106 ↑	99	99
9 週	99	96 ↓	95 ↓	102	97	93 ↓
10 週	99	97	100	102	99	102
11 週	99	96 ↓	95 ↓	98	94 ↓	93 ↓
12 週	102	101	102	101	100	96
13 週	103	101	100	103	97	98
17 週	102	96 ↓	97 ↓	102	98	97
21 週	99	98	98	104 ↑	99	96
25 週	99	99	95 ↓	101	101	98
29 週	99	99	99	104 ↑	101	99
33 週	98	101	94 ↓	101	99	95
41 週	98	96 ↓	95 ↓	101	99	99
49 週	103	104	98	109 ↑	102	99
53 週	105	100	98	102	101	98
57 週	94 ↓	91 ↓	94 ↓	103	99	93
77 週	102	99	100	106	107	107
89 週	102	106	98	98	113 ↑	101
104 週	99	96	107	100	105	103

Dunnett の多重比較検定 ↓ ↑: $p < 0.05$

さらに、各期間における累積飼料摂取量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	80	200	20	80	160
1-13 週	101	99	97 ↓	102	96 ↓	93 ↓
1-25 週	101	100	97 ↓	103	97	94 ↓
1-37 週	101	100	96 ↓	103	97	94 ↓
1-49 週	101	100	97 ↓	103	97	95 ↓
1-65 週	100	98	96 ↓	103	98	96 ↓
1-77 週	101	99	96 ↓	103	97	96
1-104 週	104	99	98	99	96	96

Dunnett の多重比較検定 ↓ ↑: $p < 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量の統計学的に有意な減少が、主として高用量群の雌雄で、投与期間前半に認められた。また、累積飼料摂取量は、80ppm 群雌で 1-13 週、200ppm 群雄では 1-77 週、また 160ppm 群雌では 1-65 週の期間、対照群と比較して有意に減少し、これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

飼料効率には、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		20	80	200/160
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.0	3.9	9.7
	雌	1.2	4.8	9.7

眼科学的検査；試験開始前および 104 週に、全動物を対象に実施した。

観察された眼科所見は、一般的かつしばしば眼窩静脈叢採血に起因するものであり、検体投与の影響は認められなかった。

80ppm 群雌雄および 200ppm 群雄において水晶体混濁が認められたが、この所見は 160ppm 群雌では認められず、程度も軽度であり、その発現の大部分は片側性であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査；投与 13 週は各群雌雄各 10 匹、26、52、78 および 105 週には各群雌雄各 20 匹を対象に、給水下で一夜絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球百分率^{注12}、細胞形態^{注1}

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

^{注12}：血液塗抹は全群で作製したが、検査は対照群および高用量群のみとした。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		20	80	200	20	80	160
赤血球数	13 週			(96)		(98)	94 ↓
	26 週			(99)		93 ↓	90 ↓
	52 週			(97)		(95)	92 ↓
	78 週			(109)		(97)	(91)
	105 週			(100)		(104)	(94)
ヘモグロビン	13 週			(96)		(98)	94 ↓
	26 週			(99)		(96)	92 ↓
	52 週			(96)		(98)	95 ↓
	78 週			(107)		(99)	(93)
	105 週			(97)		(106)	(94)
ヘマトクリット	13 週			(97)		(98)	95 ↓
	26 週			(100)		(97)	93 ↓
	52 週			(98)		(99)	95 ↓
	78 週			(105)		(99)	(94)
	105 週			(96)		(105)	(95)
好酸球数	13 週			(0.1:0.1)			(0.1:0.1)
	26 週			(0.2:0.2)			(0.1:0.1)
	52 週			0.0 : 0.0 ↓			(0.0:0.0)
	78 週			(0.0:0.0)			(0.0:0.0)
	105 週			(0.0:0.0)			(0.0:0.0)
リンパ球数	13 週	-	-	(95)	-	-	(105)
	26 週	-	-	(96)	-	-	(91)
	52 週	-	-	(92)	-	-	(99)
	78 週	-	-	(98)	-	-	(107)
	105 週	-	-	139 ↑	-	-	(107)

Dunnett の多重比較検定 ↓↑: $p < 0.05$ () 内数値は参考値 - : 観察せず

好酸球を除き、表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

好酸球の値は、対照群の平均値 : 投与群の平均値を表す。

160ppm 群雌では、13、26、52 週に、赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットが統計学的に有意に減少した。また 80ppm 群雌では、26 週の赤血球数が有意に減少した。これらの群で、有意な変化はいずれも最終検査時まで継続しなかったが、160ppm 群雌でこれらの値は試験期間を通じて低値で推移した。従って、これらの変化はいずれも検体投与による影響と考えられた。

一方雄では、200ppm 群でこれらの値が 52 週まで低値を示すことがあったが、極軽度な変化であり、統計学的有意差も認められなかった。また、52 週における好酸球の有意な減少および 105 週におけるリンパ球数の有意な増加も、変化の程度が軽度であることなどから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査；投与 26、52、78 および 105 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、給水下で一夜絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルブミン、A/G 比、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、Ca、Cl、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、 γ グルタミン酸トランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、尿素窒素

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

200ppm 群雄では、投与 26、52 および 78 週に、統計学的に有意な総コレステロールの低下が認められた。統計学的に有意ではなかったものの、105 週の値も対照群に比較して低値であった。検体投与との関連が示唆されたが、雌で同様の変化は認められず、その生物学的意義および機序は不明である。

その他の検査項目で認められた統計学的に有意な変化は、変動が軽度であり、用量との相関が認められず、あるいは単発的な発現であることなどから、偶発的な発現であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		20	80	200	20	80	160
クレアチン	26 週					114 ↑	(100)
	52 週					(117)	
	78 週					(100)	
	105 週					(100)	
総コレステロール	26 週			69 ↓			
	52 週			60 ↓			
	78 週			59 ↓			
	105 週			(68)			
総蛋白	26 週					111 ↑	(107)
	52 週					(101)	
	78 週					(107)	
	105 週					(103)	
グロブリン	26 週					116 ↑	(105)
	52 週					(110)	
	78 週					(92)	
	105 週					(115)	
総ビリルビン	26 週		(100)				
	52 週		(100)				
	78 週		50 ↓	(100)			
	105 週		(100)				
γグロブリン 酸トランス フェラーゼ	26 週		50 ↓	50 ↓			
	52 週		(50)	(50)			
	78 週		(100)	(100)			
	105 週		(150)	(150)			
クレアチン キナーゼ	26 週		(77)	(37)	(128)		
	52 週		(78)	(49)	(31)		
	78 週		59 ↓	51 ↓	10 ↓	(31)	(27)
	105 週		(57)	(32)	(107)		
K	26 週				(100)	(98)	(98)
	52 週				(102)	(100)	(102)
	78 週				88 ↓	86 ↓	88 ↓
	105 週				(104)	(98)	(104)

Dunnett の多重比較検定 ↓↑: p<0.05

() 内数値は参考値

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

尿検査 ; 投与 13、26、52、78 および 105 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、給水絶食条件下で一晩尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、グルコース、ケトン体、沈渣の鏡検、潜血、pH、尿蛋白、比重、尿量いずれの検査時期においても、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象として実施した。

死亡動物および計画殺動物の何れにおいても、検体投与による影響を示唆する変化および発生頻度の増加は認められなかった。

臓器重量 ; 53 および 105 週の計画屠殺動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)および脳重量比(脳比)を算出した。

副腎、脳および脳幹、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣および精巣上体下表に对照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与量 (ppm)			雄			雌		
副腎	53 週	絶対	20	80	200	20	80	160
		相対		121 ↑	(100)			
		脳比						

Dunnett の多重比較検定 ↓↑: $p < 0.05$

() 内数値は参考値。

表中の数値は对照群に対する変動率 (%) を表す。

53 週時、80ppm 群雄において、副腎の絶対重量が統計学的に有意に増加した。しかし、同様の変化が高用量群で認められず、さらに最終解剖時にも副腎重量に影響が確認されなかったことから、本変化は偶発的なものであり、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物を対象として、以下に記載した臓器について病理標本を作製した。

鏡検は、死亡動物ならびに对照群および最高用量群では全臓器、低および中間用量群では全異常部位、肺、肝臓、脾臓および腎臓について実施した。

副腎、大動脈、骨髓(大腿骨、胸骨)、脳および脳幹(髄質/橋、大脳および小脳皮質)、脊髓(頸部、胸部、腰部)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、眼(視神経)、大腿骨および関節面、心臓、腎臓、肝臓、肺、乳腺(雌)、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下)、坐骨神経、精囊、皮膚、脾臓、胸骨、精巣および精巣上体、大腿筋、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮(腔および子宮頸部)、腫瘤および付属組織、病変部

[非腫瘍性病変] 本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。高用量群(第 4 群)で、雄における脾臓の慢性炎症および雌における腎臓の腎盂結石が对照群に比較して有意に高かった。しかし、明らかな用量相関性が認められず、性による発生頻度の差に妥当性がなく、これらは一般に観察される自然発生的あるいは偶発的な変化であったこと、また背景データ^{註13}からも、検体投与に関連したものではないと考えられた。その他は、死亡動物および計画殺動物の何れにおいても差が認められず、検体投与による影響は認められなかった。

註13 : 雄の脾臓慢性炎症および雌の腎盂結石の発生頻度は、各々 0-58% および 0-80%。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

一方、所見の程度に関しては、最終屠殺時には確認されなかったものの、53 週の間屠殺時に脾臓の色素沈着の程度が 80ppm 群および 160/200ppm 群でわずかに増加し、検体投与による影響が示唆された。

次表に 53 週時における本変化の発生頻度および程度を示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	20	80	200	0	20	80	160
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓色素沈着	頻度	10	10	10	9	10	10	10	10
	軽微	3	2						
	軽度	7	7	5	4	1			
	中等度		1	5	3	2	2		
	やや強度				2	4	7	4	2
	強度					3	1	6	8
	程度平均	1.7	1.9	2.5 $\uparrow$	2.5 $\uparrow$	3.9	3.9	4.6	4.8 $\uparrow$

Wilcoxon の順位和検定(申請者が実施)

$\uparrow \downarrow$: $p < 0.05$, $\uparrow \downarrow$: $p < 0.01$

表中の数字は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す

〔腫瘍性病変〕本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

種々の臓器において腫瘍が発生したが、腫瘍の種類および発生頻度に対照群と検体投与群で差はなく、いずれも自然発生の腫瘍と考えられ、検体投与による影響は認められなかった。

各群における良性および悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	20	80	200	0	20	80	160
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	54	30	31	49	83	78	75	77
	悪性	17	15	8	11	19	19	18	19
腫瘍総数		71	45	39	60	102	97	93	96
合計	腫瘍動物数	34 (57)	24 (40)	27 (45)	37 (62)	48 (80)	50 (83)	46 (77)	49 (82)
		13 (22)	15 (25)	7 (12)	11 (18)	17 (28)	19 (32)	17 (28)	17 (28)
	腫瘍動物総数	39 (65)	34 (57)	32 (53)	41 (68)	49 (82)	50 (83)	51 (85)	50 (83)

()内の数字は検査動物総数に対する、腫瘍発生動物数の比率(%)を示す。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 104 週間飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験における影響として、高用量群では、体重増加抑制、飼料摂取量の減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少(160ppm 群雌)、総コレステロールの低下(200ppm 群雄)、ならびに脾臓の色素沈着の程度の増強が認められた。また 80ppm 群では、体重増加抑制(雌)、飼料摂取量の減少(雌)、赤血球数の減少(雌)、ならびに脾臓の色素沈着の程度の増強が認められた。20ppm 群の雌雄動物で、これらの変化は認められなかった。

従って、無毒性量は 20ppm(雄 1.0mg/kg/day、雌 1.2mg/kg/day)であり、また、催腫瘍性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
死亡	検査動物総数		25	31	15	12	32	32	28	36
	脳	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		腹側圧迫	4	7	3	2	8	14	12	15
	副腎皮質	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		血管拡張	9	15	7	5	30	28	26	32
		空胞化	12	16	8	5	17	23	14	20
		血栓症	1	1			15	17	16	20
	甲状腺	検査動物数	25	31	15	11	32	32	28	36
		C細胞過形成	1	1	1	1	6	4	3	5
		濾胞拡張	13	10	5	3	15	10	12	13
	肺	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		血管壁鉍質沈着	15	24	12	5	21	19	14	19
		巣状慢性炎症	5	2	4	1	2	2	4	4
		肺胞大食細胞	7	10	3	4	8	14	8	12
		うっ血	12	10	9	5	12	11	10	6
	心臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		心筋症, 変性	19	25	14	11	15	20	18	19
	脾臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		色素沈着	20	22	10	8	28	26	24	31
	肝臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		好酸性変化		1			5	4	6	7
		小葉中心性肝細胞肥大	1		1					1
		空胞化	7	6	2		8	11	5	7
		胆管過形成	10	16	9	7	9	10	5	12
		胆管慢性炎症	9	14	8	6	7	9	8	10
		胆管線維化	9	13	7	6	8	9	2	8
		胆管拡張	1	4	3	3	2	2		2
		巣状慢性活動性炎症	5	1	1	1	4	8	6	2
		うっ血	9	17	7	4	13	9	9	9
		巣状壊死	4	1	1		2	3		
		類洞細胞色素沈着	2	2	1		2	3	2	7
		肝海綿状変性						1		

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
死亡	検査動物総数		25	31	15	12	32	32	28	36
	腎臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		慢性腎症	21	23	11	8	16	24	16	19
		尿細管拡張	12	15	6	3	14	20	14	15
		尿細管鉍質沈着	7	9	3	1	9	9	7	8
		腎盂結石	4	2	2	1	14	16	12	23
		腎盂拡張	2	5	1	1	1	2	2	2
		腎盂慢性活動性炎症	2		2					1
		化膿性腎盂腎炎	1	3	2					2
	胃	検査動物数	25	31	15	11	32	31	27	35
		腺腔拡張	14	14	4	5	16	11	16	19
	脾臓	検査動物数	25	29	15	11	32	31	27	36
		慢性炎症	3	5			1	2	1	4
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	24	31	15	11	31	32	27	36
		大食細胞色素沈着	6	8	2	2	20	15	15	20
		巣状細網内皮細胞 増生	7	8	6	2	13	11	11	17
	精巣	検査動物数	25	30	15	12	—	—	—	—
		血管壁鉍質沈着	4	6	3	3	—	—	—	—
		変性	6	8	1	1	—	—	—	—
		精子減少	8	9	1	1	—	—	—	—
	精巣 上体	検査動物数	25	30	15	12	—	—	—	—
		精子減少	8	10	1	2	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	25	30	15	12	—	—	—	—
		慢性活動性炎症	13	20	11	5	—	—	—	—
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	32	32	27	36
		セルトリ様細胞管状 増殖	—	—	—	—	8	11	8	10
		卵胞性嚢腫	—	—	—	—	7	7	3	4
	顎下 リンパ節	検査動物数	25	30	15	12	32	32	25	35
		大食細胞色素沈着	1	6	2		4	4	4	11
	胸腺	検査動物数	24	30	13	11	30	29	26	33
		嚢胞	2	6		1	18	18	14	16
	眼	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		水晶体変性		1			1			

Fisher の直接確率法は全動物について用いた。

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	31	15	12	32	32	28	36
死亡	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	32	32	28	36
		導管拡張/乳腺嚢胞	—	—	—	—	13	15	8	18
		過形成	—	—	—	—	7	2	6	12
	皮膚 (その他)	検査動物数	12	17	10	5	8	12	9	12
		棘細胞増生	6	2	2			2	1	1
		慢性活動性炎症	8	5	5	2	5	6	4	6
		潰瘍性足皮膚炎	7	9	2	3	2	1	1	2

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変（中間屠殺－53 週）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10
中間屠殺 53 週	脳	検査動物数	10	0	0	10	10	1	0	10
		腹側圧迫						1		
	副腎皮質	検査動物数	10	1	0	10	10	1	1	10
		血管拡張					8		1	8
		空胞化				1				
	甲状腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		C 細胞過形成								2
		濾胞拡張	5			6	9			8
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		血管壁鉍質沈着	9	7	8	9	3	5	5	3
		巣状慢性炎症	1							
		肺胞大食細胞	4	3	2	3			2	
	心臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		心筋症, 変性	10			7	5			4
	脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		色素沈着	10	10	10	9	10	10	10	10
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		空胞化		2	1		1		1	
		胆管過形成	7	5	7	4	3	4	2	5
		胆管慢性炎症	6	5	8	4	3	6	2	6
		胆管線維化	5	4	4	2		1		1
		胆管拡張	3	1	1			1		
		巣状慢性活動性炎症	4	2	5	3	1	3	3	2
		うっ血					1			
		巣状壊死						1		2
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性腎症	9	8	8	10	8	7	8	6
		尿細管拡張	1			1		1		
		尿細管好酸性蛋白滴状物			1					
		尿細管鉍質沈着	2	1	1	1	2	1	1	5
		腎盂結石		1	1		5	5	4	5
		腎盂拡張		1						
		腎盂慢性活動性炎症			1	1			1	2

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-2 主要非腫瘍性病変（中間屠殺－53 週）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10
中間屠殺 53 週	胃	検査動物数	10	0	2	10	10	2	0	10
		腺腔拡張	4		1	7	6	2		2
	脾臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		慢性炎症	2			3	1			2
	腸間膜リンパ節	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		大食細胞色素沈着	1							2
		巣状細網内皮細胞増生	5			4	9			6
	精巣	検査動物数	10	0	0	10	—	—	—	—
		血管壁鉍質沈着	1				—	—	—	—
		変性				1	—	—	—	—
		精子減少				1	—	—	—	—
	精巣上体	検査動物数	10	0	0	10	—	—	—	—
		精子減少				1	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	10	0	0	10	—	—	—	—
		慢性活動性炎症	3			1	—	—	—	—
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	10	1	1	10
		卵胞性嚢腫	—	—	—	—	1		1	2
	胸腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		嚢胞					2			6
	乳腺(雌)	検査動物数	—	—	—	—	10	6	4	10
		導管拡張/乳腺嚢胞	—	—	—	—	4	5	4	2
		過形成	—	—	—	—	2	1	1	1
	皮膚(その他)	検査動物数	2	2	0	2	0	0	0	1
		棘細胞増生	1							
		慢性活動性炎症	1							
		潰瘍性足皮膚炎	1	2		1				

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（最終屠殺）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
最終屠殺	検査動物総数		25	19	35	38	18	18	22	14
	脳	検査動物数	25	0	1	38	18	4	10	14
		腹側圧迫	2		1	3	5	4	10	7
	副腎皮質	検査動物数	25	4	9	38	18	11	13	14
		血管拡張	10	3	4	10	17	11	13	14
		空胞化	18	2	7	22	7	4	11	6
		血栓症	1	1	2	2	8	7	8	10
	甲状腺	検査動物数	24	0	1	38	18	0	1	14
		C細胞過形成	2			6	7			10
		濾胞拡張	9			16	9			5
	肺	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		血管壁鉍質沈着	17	14	31	33	15	13	15	9
		巣状慢性炎症	3	6	8	7	1	1	4	4
		肺胞大食細胞	6	10	14	11	6	1	11	3
		うっ血	1	1						1
	心臓	検査動物数	25	0	0	38	18	0	1	14
		心筋症, 変性	24			35	17		1	12
	脾臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		色素沈着	15	12	23	27	17	17	21	12
	肝臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		好酸性変化	5	9	7	6	8	8	13	5
		小葉中心性肝細胞肥大	3	8	8	10	1	2	4	2
		空胞化	14	13	14	13	9	13	14	8
		胆管過形成	21	17	24	30	5	6	11	6
		胆管慢性炎症	21	16	24	30	4	5	12	7
		胆管線維化	21	15	23	28	4	5	10	6
		胆管拡張	14	6	12	14	3		4	1
		巣状慢性活動性炎症	6	8	5	3	2	4	2	3
		うっ血	2				1			1
		巣状壊死	2	2	1					
		類洞細胞色素沈着	3		2		1	2	1	1
		肝海綿状変性	3	2	1	8				
		細胞質内好酸性滴状物				2				1

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	19	35	38	18	18	22	14
最終屠殺	腎臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		慢性腎症	21	18	33	37	13	15	15	10
		尿細管拡張	15	15	27	22	13	13	10	10
		尿細管好酸性蛋白滴状物	7	10	9	8	4			
		尿細管鉍質沈着	6	8	4	5	8	6	6	4
		腎盂結石	6	6	10	8	9	10	18	10
		腎盂拡張		2	4	1				
		腎盂慢性活動性炎症	1	2	1				1	
		化膿性腎盂腎炎			1					
	胃	検査動物数	25	2	4	38	18	3	5	14
		腺腔拡張	18	2	4	24	13	2	2	9
	脾臓	検査動物数	25	1	1	38	18	0	0	14
		慢性炎症	8		1	19	3			3
	腸間膜リンパ節	検査動物数	25	0	0	38	18	0	0	14
		大食細胞色素沈着	10			14	5			7
		巣状細網内皮細胞増生	13			24	9			8
	精巣	検査動物数	25	2	5	38	—	—	—	—
		血管壁鉍質沈着	9		2	15	—	—	—	—
		変性	6	2	3	4	—	—	—	—
		精子減少	5	1	3	1	—	—	—	—
	精巣上体	検査動物数	25	0	1	38	—	—	—	—
		精子減少	5		1	1	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	25	0	1	38	—	—	—	—
		慢性活動性炎症	16			19	—	—	—	—
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	18	3	3	14
		セルトリ様細胞管状増殖	—	—	—	—	12	1	1	11
		卵胞性嚢腫	—	—	—	—	5	1	3	3
	顎下リンパ節	検査動物数	25	0	1	37	18	0	0	14
		大食細胞色素沈着	5			4	2			1
	胸腺	検査動物数	24	0	0	38	17	0	0	14
		嚢胞	5			3	10			7
	眼	検査動物数	25	0	3	38	18	0	3	14
		水晶体変性	1		1		1			1

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	19	35	38	18	18	22	14
最終屠殺	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	18	12	20	14
		導管拡張/乳腺嚢胞	—	—	—	—	7	3	7	7
		過形成	—	—	—	—	3	1	7	1
	皮膚 (その他)	検査動物数	17	15	24	26	4	6	9	5
		棘細胞増生	5		2	10	1	1	3	
		慢性活動性炎症	8	2	8	9	2	2	4	
		潰瘍性足皮膚炎	10	12	17	20	1	1	4	5

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-4 主要非腫瘍性病変（全動物）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	脳	検査動物数	60	31	16	60	60	37	38	60
		腹側圧迫	6	7	4	5	13	19	22	22
	副腎皮質	検査動物数	60	36	24	60	60	44	42	60
		血管拡張	19	18	11	15	55	39	40	54
		空胞化	30	18	15	28	24	27	25	26
		血栓症	2	2	2	2	23	24	24	30
	甲状腺	検査動物数	59	31	16	59	60	32	29	60
		C細胞過形成	3	1	1	7	13	4	3	17
		濾胞拡張	27	10	5	25	33	10	12	26
	肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管壁鉍質沈着	41	45	51 ↑	47	39	37	34	31
		巣状慢性炎症	9	8	12	8	3	3	8	8
		肺胞大食細胞	17	23	19	18	14	15	21	15
		うっ血	13	11	9	5 ↓	12	11	10	7
	心臓	検査動物数	60	31	15	60	60	32	29	60
		心筋症, 変性	53	25	14	53	37	20	19	35
	脾臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		色素沈着	45	44	43	44	55	53	55	53
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		好酸性変化	5	10	7	6	13	12	19	12
		小葉中心性肝細胞肥大	4	8	9	10	1	2	4	3
		空胞化	21	21	17	13	18	24	20	15
		胆管過形成	38	38	40	41	17	20	18	23
		胆管慢性炎症	36	35	40	40	14	20	22	23
		胆管線維化	35	32	34	36	12	15	12	15
		胆管拡張	18	11	16	17	5	3	4	3
		巣状慢性活動性炎症	15	11	11	7 ↓	7	15 ↑	11	7
		うっ血	11	17	7	4 ↓	15	9	9	10
		巣状壊死	6	3	2	0 ↓	2	4		2
		類洞細胞色素沈着	5	2	3	0 ↓	3	5	3	8
		肝海綿状変性	3	2	1	8		1		
		細胞質内好酸性滴状物				2				1

Fisher の直接確率法

↑ ↓ : $p < 0.05$

⇕ ⇓ : $p < 0.01$

空欄は「0」を示す。

表 1-4 主要非腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		慢性腎症	51	49	52	55	37	46	39	35
		尿細管拡張	28	30	33	26	27	34	24	25
		尿細管好酸性蛋白滴状物	7	10	10	8	4			
		尿細管鉍質沈着	15	18	8	7↓	19	16	14	17
		腎盂結石	10	9	13	9	28	31	34	38↑
		腎盂拡張	2	8↑	5	2	1	2	2	2
		腎盂慢性活動性炎症	3	2	4	1			2	3
		化膿性腎盂腎炎	1	3	3					2
	胃	検査動物数	60	33	21	59	60	36	32	59
		腺腔拡張	36	16	9	36	35	15	18	30
	脾臓	検査動物数	60	30	16	59	60	31	27	60
		慢性炎症	13	5	1	22↑	5	2	1	9
	腸間膜リンパ節	検査動物数	59	31	15	59	59	32	27	60
		大食細胞色素沈着	17	8	2	16	25	15	15	29
		巣状細網内皮細胞増生	25	8	6	30	31	11	11	31
	精巣	検査動物数	60	32	20	60	—	—	—	—
		血管壁鉍質沈着	14	6	5	18	—	—	—	—
		変性	12	10	4	6	—	—	—	—
		精子減少	13	10	4	3↓	—	—	—	—
	精巣上体	検査動物数	60	30	16	60	—	—	—	—
		精子減少	13	10	2	4↓	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	60	30	16	60	—	—	—	—
		慢性活動性炎症	32	20	11	25	—	—	—	—
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	60	36	31	60
		セルトリ様細胞管状増殖	—	—	—	—	20	12	9	21
		卵胞性嚢腫	—	—	—	—	13	8	7	9

Fisher の直接確率法

↑ ↓ : $p < 0.05$

↑ ↓ : $p < 0.01$

空欄は「0」を示す。

表 1-4 主要非腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	顎下リンパ節	検査動物数	60	30	16	59	59	32	25	59
		大食細胞色素沈着	6	6	2	4	6	4	4	12
	胸腺	検査動物数	58	30	13	59	57	29	26	57
		嚢胞	7	6		4	30	18	14	29
	眼	検査動物数	60	31	18	60	60	32	31	60
		水晶体変性	1	1	1		2			1
	乳腺(雌)	検査動物数	—	—	—	—	60	50	52	60
		導管拡張/乳腺嚢胞	—	—	—	—	24	23	19	27
		過形成	—	—	—	—	12	4	14	14
	皮膚(その他)	検査動物数	31	34	34	33	12	18	18	18
		棘細胞増生	12	2	4	10	1	3	4	1
		慢性活動性炎症	17	7	13	11	7	8	8	6
		潰瘍性足皮膚炎	18	23	19	24	3	2	5	7

Fisher の直接確率法 ↑ ↓ : $p < 0.05$ ↑ ↓ : $p < 0.01$ 空欄は「0」を示す。

表 2-1 腫瘍性病変（死亡）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	31	15	12	32	32	28	36
死亡	脳	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		M 星状膠細胞腫	3					1		
	下垂体	検査動物数	25	31	15	11	32	32	28	35
		B 腺腫	13	14	7	4	28	28	20	28
		M 癌	1	1		1			2	
	副腎皮質	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		B 腺腫						1		1
	副腎髄質	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		B 褐色細胞腫	1				1			
	甲状腺	検査動物数	25	31	15	11	32	32	28	36
		B C細胞腺腫	2	2	2	1	1	3	2	
		M C細胞癌	2							
		B 濾胞細胞腺腫	3				1			
		M 濾胞細胞癌	1					1		
	上皮小体	検査動物数	24	31	15	11	29	29	25	32
		B 腺腫		2		1				
	肝臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		B 肝細胞腺腫							1	
		M 肝細胞癌		1						
	脾臓	検査動物数	25	29	15	11	32	31	27	36
		M 島細胞癌	2							
	精巣	検査動物数	25	30	15	12	—	—	—	—
		B 良性間細胞腫		1	1		—	—	—	—
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	32	32	28	36
		B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	1	1		1
	胸腺	検査動物数	24	30	13	11	30	29	26	33
		M 胸腺腫							1	
	乳腺（雌）	検査動物数	—	—	—	—	32	32	28	36
		B 線維腺腫	—	—	—	—	9	10	11	12
		M 神経線維肉腫	—	—	—	—			1	
		M 癌	—	—	—	—	6	8	6	9
		B 線維腺腫／多発性	—	—	—	—	5	9	3	7
		M 癌／多発性	—	—	—	—		3		3

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 2-1 腫瘍性病変（死亡）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	31	15	12	32	32	28	36
死 亡	血液系 腫瘍	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		M リンパ腫(リンパ球性)		1		1		1		1
		M 組織球性肉腫	1	4			1	2		
		M 白血病 (リンパ球性)			1	1				
	皮膚 (その他)	検査動物数	12	17	10	5	8	12	9	12
		B 角化棘細胞腫	1		1	1				
		B 線維腫		1	1					
	乳腺 (雄)	検査動物数	2	2	1	1	—	—	—	—
		M 血管肉腫				1	—	—	—	—
		B 線維腫			1		—	—	—	—
	皮下 組織	検査動物数	0	1	0	2	1	2	1	1
		M 粘液肉腫				1				1
		B 脂肪腫							1	
		B 線維腫				1				
	頭部/ 頭頂部	検査動物数	0	1	1	0	1	0	1	0
		M ジンバル腺扁平上皮癌		1			1		1	
	腹腔	検査動物数	1	1	0	0	1	1	0	0
		M 腺胃肉腫		1						

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変（中間屠殺－53 週）

	投与量 (ppm)		雄				雌				
			0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10	
中間屠殺 53週	下垂体	検査動物数		10	2	1	10	10	2	3	10
		B	腺腫		1		2	1	2	2	2
		M	癌		1	1		1			
	副腎皮質	検査動物数		10	1	0	10	10	1	1	10
		M	癌		1						
	副腎髓質	検査動物数		10	0	0	10	10	1	0	10
		B	褐色細胞腫						1		
	甲状腺	検査動物数		10	0	0	10	10	0	0	10
		B	C細胞腺腫								1
	精巣	検査動物数		10	0	0	10	—	—	—	—
		B	良性間細胞腫	1				—	—	—	—
	乳腺(雌)	検査動物数		—	—	—	—	10	6	4	10
		B	線維腺腫	—	—	—	—				1
	皮膚(その他)	検査動物数		2	2	0	2	0	0	0	1
		B	角化棘細胞腫				1				
	乳腺(雄)	検査動物数		0	2	1	0	—	—	—	—
		B	毛嚢上皮腫		1			—	—	—	—

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変（最終屠殺）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	19	35	38	18	18	22	14
最終屠殺	脳	検査動物数	25	0	1	38	18	4	10	14
		M 星状膠細胞腫				1			1	
	下垂体	検査動物数	25	4	7	38	18	13	19	14
		B 腺腫	13	4	6	21	17	12	19	13
	副腎皮質	検査動物数	25	4	9	38	18	11	13	14
		B 腺腫							1	
		M 癌			1					
	副腎髄質	検査動物数	25	2	2	38	18	1	0	14
		M 悪性褐色細胞腫	1	1						
		B 褐色細胞腫	4	1	2	5		1		
	甲状腺	検査動物数	24	0	1	38	18	0	1	14
		B C細胞腺腫	5			2	3			3
		M C細胞癌	1			1			1	1
		B 濾胞細胞腺腫	1		1					
	上皮小体	検査動物数	18	0	0	36	14	0	0	12
		B 腺腫	2			1				
	脾臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		M 血管肉腫								1
	肝臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		B 肝細胞腺腫							1	
		M 肝細胞癌		2	2	1				
		B 胆管癌			1					
	腎臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		B 尿細管腺腫	1							
	膵臓	検査動物数	25	1	1	38	18	0	0	14
		M 島細胞癌		1		1				
		B 島細胞腺腫					2			
	精巣	検査動物数	25	2	5	38	—	—	—	—
		B 良性間細胞腫	3	1		2	—	—	—	—
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	18	3	3	14
		B 顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—	1			
		M 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—		1		
	眼	検査動物数	25	0	3	38	18	0	3	14
		M 黒色腫	1							

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍

M：悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	19	35	38	18	18	22	14
最終屠殺	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	18	12	20	14
		B 線維腺腫	—	—	—	—	5	7	9	5
		M 癌	—	—	—	—	6	2	5	2
		B 線維腺腫／多発性	—	—	—	—	8	3	5	2
		M 癌／多発性	—	—	—	—	2			1
	血液系 腫瘍	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		M リンパ腫(リンパ球性)	1			1	2			
		M 組織球性肉腫	2		1					
	皮膚 (その他)	検査動物数	17	15	24	26	4	6	9	5
		M 血管肉腫			1					
		B 角化棘細胞腫		1	1					
		B 線維腫								1
		B 扁平上皮乳頭腫	1							
		B 基底細胞腫	1							
		B 皮脂腺腫				1				
	乳腺 (雄)	検査動物数	4	4	5	7	—	—	—	—
		B 線維腫	1		2	3	—	—	—	—
		M 癌	1			1	—	—	—	—
		B 脂肪腫			1		—	—	—	—
		B 線維腺腫			2	1	—	—	—	—
		B 乳頭状腺腫		1			—	—	—	—
	皮下 組織	検査動物数	2	1	2	2	0	0	0	0
		B 線維腫	1		1	2				
	頭部／ 頭頂部	検査動物数	1	0	1	0	0	0	0	0
		B 基底細胞腫			1					
	筋肉 (その他)	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		M 血管肉腫			1					

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変（全動物）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	脳	検査動物数	60	31	16	60	60	37	38	60
		M 星状膠細胞腫	3			1		1	1	
	下垂体	検査動物数	60	37	23	59	60	47	50	59
		B 腺腫	26	19	13	27	46	42	41	43
		M 癌	1	2	1	1	1		2	
	副腎皮質	検査動物数	60	36	24	60	60	44	42	60
		B 腺腫						1	1	1
		M 癌		1	1					
	副腎髄質	検査動物数	60	33	17	60	60	34	28	60
		M 悪性褐色細胞腫	1	1						
		B 褐色細胞腫	5	1	2	5	1	2		
	甲状腺	検査動物数	59	31	16	59	60	32	29	60
		B C細胞腺腫	7	2	2	3	4	3	2	4
		M C細胞癌	3			1			1	1
		B 濾胞細胞腺腫	4		1		1			
		M 濾胞細胞癌	1					1		
	上皮小体	検査動物数	51	31	15	56	52	29	25	53
		B 腺腫	2	2		2				
	脾臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		M 血管肉腫								1
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 肝細胞腺腫							2	
		M 肝細胞癌		3	2	1				
		B 胆管癌			1					
	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 尿細管腺腫	1							
	膵臓	検査動物数	60	30	16	59	60	31	27	60
		M 島細胞癌	2	1		1				
		B 島細胞腺腫					2			
	精巣	検査動物数	60	32	20	60	—	—	—	—
		B 良性間細胞腫	4	2	1	2	—	—	—	—
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	60	36	31	60
		B 顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—	1			
		M 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—		1		
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	60	38	31	60
		B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	1	1		1

Dinse-Lagakos 理論の有病率検定

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

空欄は「0」を示す。

表 2-4 腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	胸腺	検査動物数	58	30	13	59	57	29	26	57
		M 胸腺腫							1	
	眼	検査動物数	60	31	18	60	60	32	31	60
		M 黒色腫	1							
	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	60	50	52	60
		B 線維腺腫	—	—	—	—	14	17	20	18
		M 神経線維肉腫	—	—	—	—			1	
		M 癌	—	—	—	—	12	10	11	11
		B 線維腺腫／多発性	—	—	—	—	13	12	8	9
		M 癌／多発性	—	—	—	—	2	3		4
	血液系 腫瘍	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		M リンパ腫(リンパ球性)	1	1		2	2	1		1
		M 組織球性肉腫	3	4	1		1	2		
		M 白血病 (リンパ球性)			1	1				
	皮膚 (その他)	検査動物数	31	34	34	33	12	18	18	18
		M 血管肉腫			1					
		B 角化棘細胞腫	1	1	2	2				
		B 線維腫		1	1					1
		B 扁平上皮乳頭腫	1							
		B 基底細胞腫	1							
		B 皮脂腺腫				1				
	乳腺 (雄)	検査動物数	6	8	7	8	—	—	—	—
		M 血管肉腫				1	—	—	—	—
		B 毛嚢上皮腫		1			—	—	—	—
		B 線維腫	1		3	3	—	—	—	—
		M 癌	1			1	—	—	—	—
		B 脂肪腫			1		—	—	—	—
		B 線維腺腫			2	1	—	—	—	—
		B 乳頭状腺腫		1			—	—	—	—
	皮下 組織	検査動物数	2	2	2	4	1	2	1	1
		M 粘液肉腫				1				1
		B 脂肪腫							1	
		B 線維腫	1		1	3				
	頭部／ 頭頂部	検査動物数	1	1	2	0	1	0	1	0
		M ジンバル腺扁平上皮癌		1			1		1	
		B 基底細胞腫			1					

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定
B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

空欄は「0」を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	腹腔	検査動物数	1	1	1	1	1	1	0	0
		M 線維肉腫		1						
	筋肉 (その他)	検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	0
		M 血管肉腫			1					

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定
B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

空欄は「0」を示す。